

# Farmakologie

- věda o lécích používaných v medicíně
- studium účinku látek na fyziologické procesy
- biochemie s jasným cílem

# Léky...co v organismu ovlivňují?

Většina léků působí přes vazbu na proteiny u nichž po vazbě dochází ke změně konformace, nebo naopak zabraňují jejím změnám.

Některé léky interagují s DNA (cytostatika, antivirové preparáty)

Teorie o působení anestetik přes lipidy je stále častěji zpochybňována, byly objeveny proteiny, s kterými některé tyto látky interagují.

# Léky které se působí na proteiny

- Enzymy
- Přenašeče, pumpy
- Iontové kanály
- Receptory

# Léky které se působí na proteiny

## -Enzymy

**Příklad:** Acetylsalicylová kyselina (aspirin), ibuprofen ...inhibice cyclooxygenasy. Enzym nezbytný pro produkci prostaglandinů

-Přenašeče, pumpy

-Iontové kanály

-Receptory

# Léky které se působí na proteiny

-Enzymy

-Přenašeče, pumpy

Transport iontů, neuropřenašečů energeticky závislý

**Příklad**“ Na/K ATPase na kardyomyocytech je blokována digitalisem

-Iontové kanály

-Receptory

# Léky které se působí na proteiny

- Enzymy

- Přenašeče, pumpy

## -Iontové kanály

Takové kanály, které nemají charakteristiku receptorů, nejsou regulovány přirozeným ligandem z buňky

**Příklad:** Blokátory Kalciových kanálů (antiarytmika)

- Receptory

# Léky které se působí na proteiny

- Enzymy
- Přenašeče, pumpy
- Iontové kanály

## -Receptory

jsou regulovány hormonem, neuropřenašečem nebo jiným působkem

*Na buněčném povrchu*

- receptory s iontovým kanálem
- receptory s enzymatickou aktivitou
- receptory spřažené s G-proteiny

# Léky které se působí na proteiny

- Enzymy
- Přenašeče, pumpy
- Iontové kanály

## -Receptory

jsou regulovány hormonem, neuropřenašečem nebo jiným působkem

### *Na buněčném povrchu*

- receptory regulující propustnost iontových kanálů
- receptory s enzymatickou aktivitou
- receptory spřažené s G-proteiny

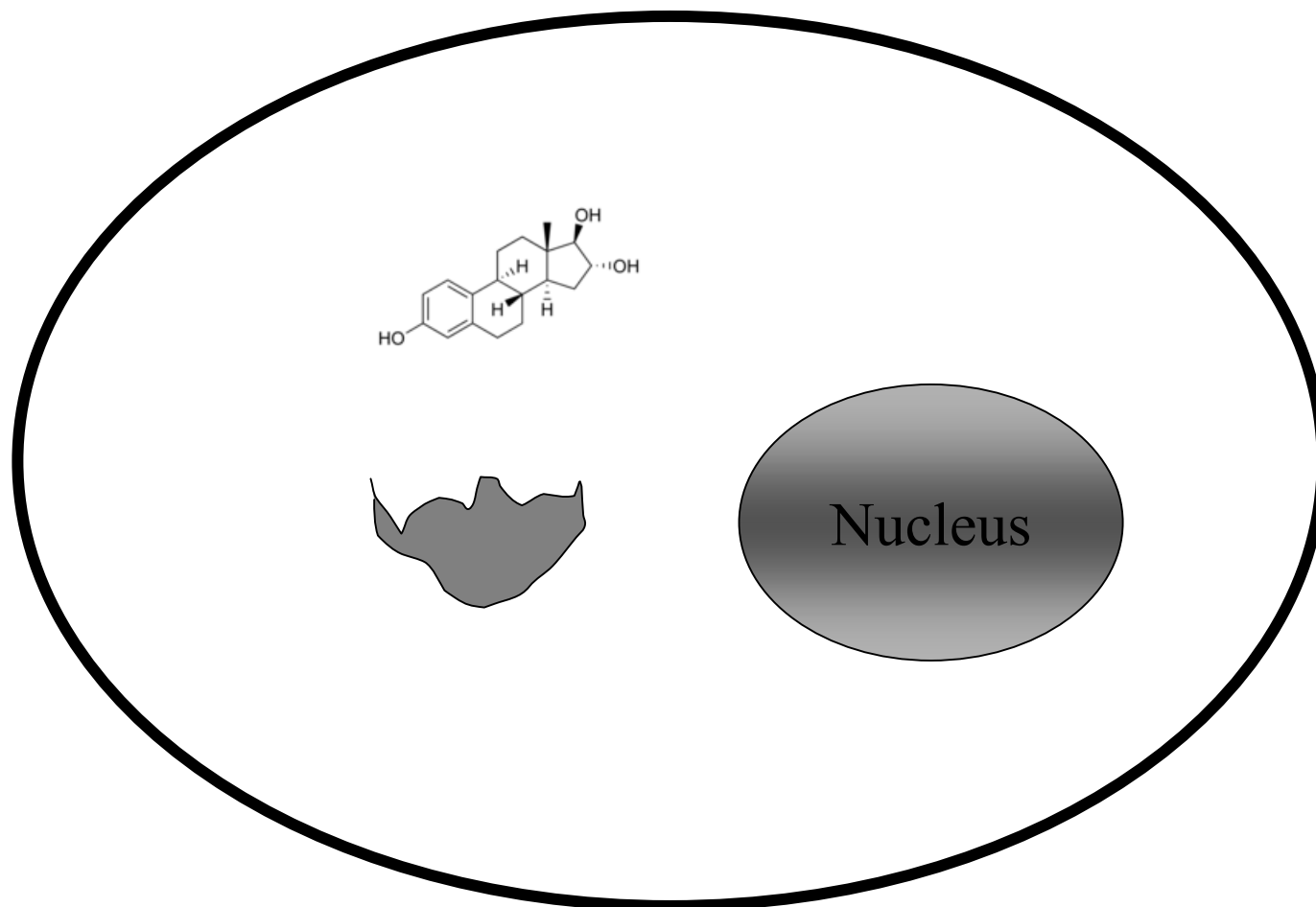
### *Nitrobuněčné*

Steroidní hormony, T3,T4



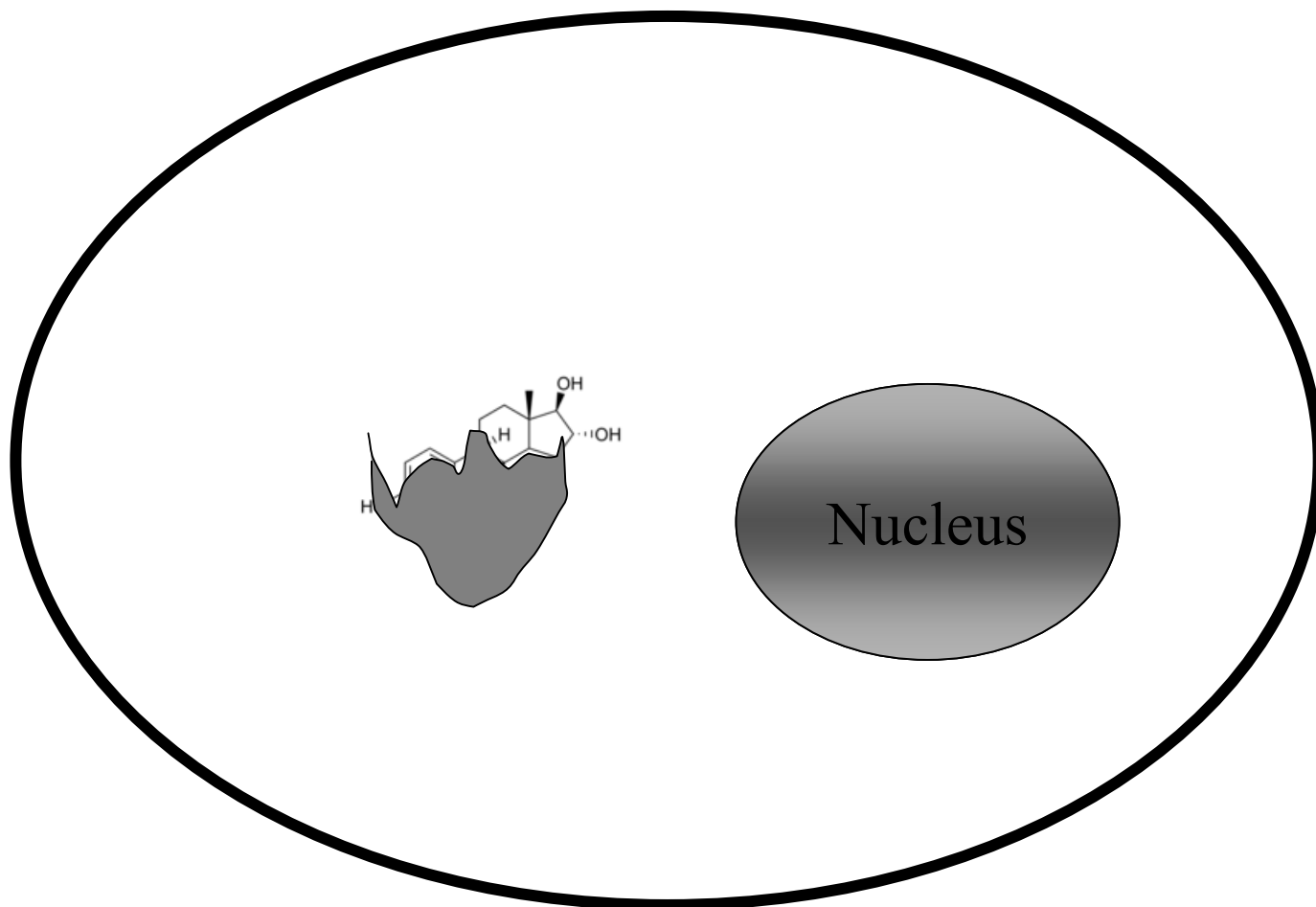
# Receptory

## *Nitrobuněčné*



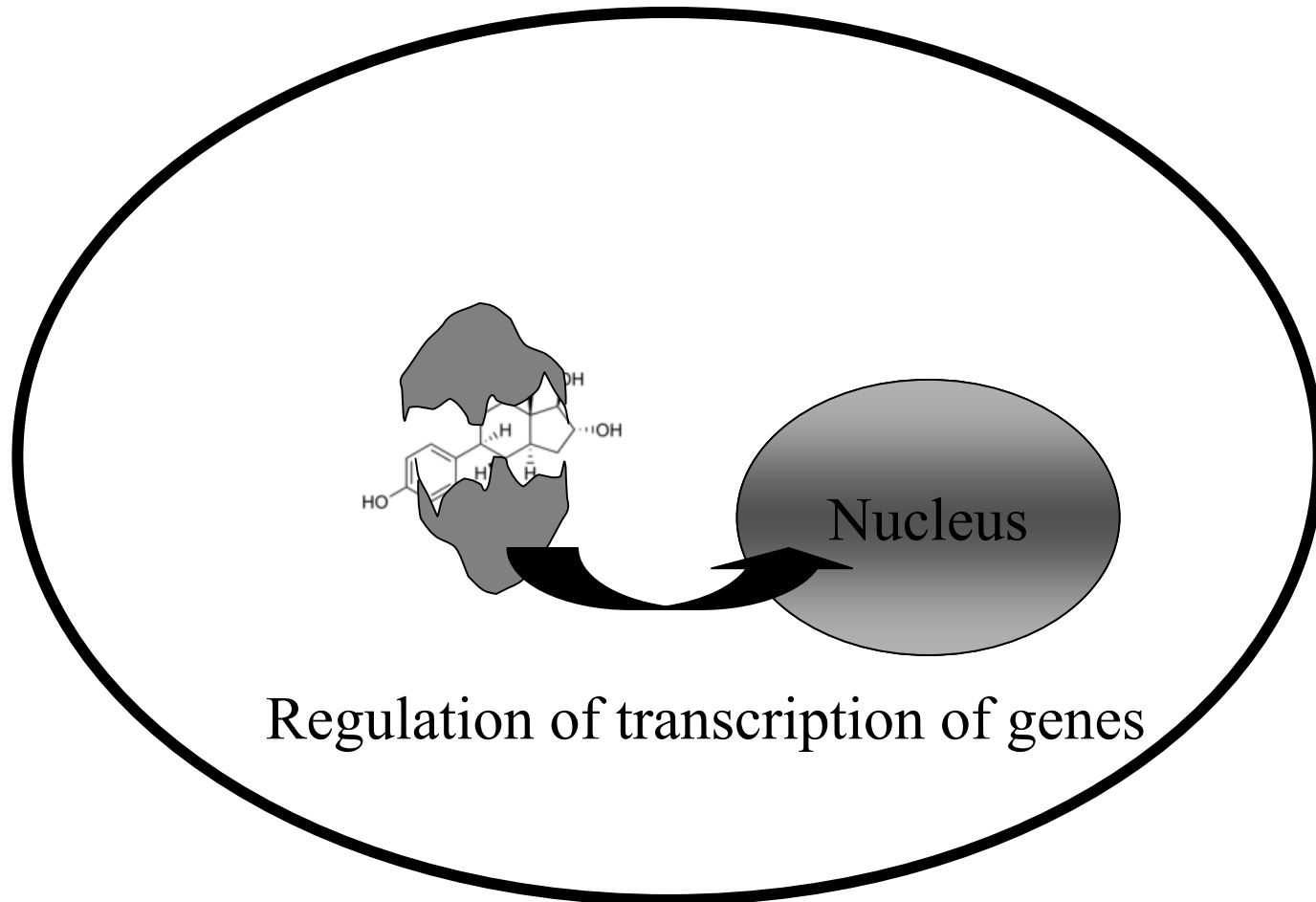
# Receptory

## *Nitrobuněčné*

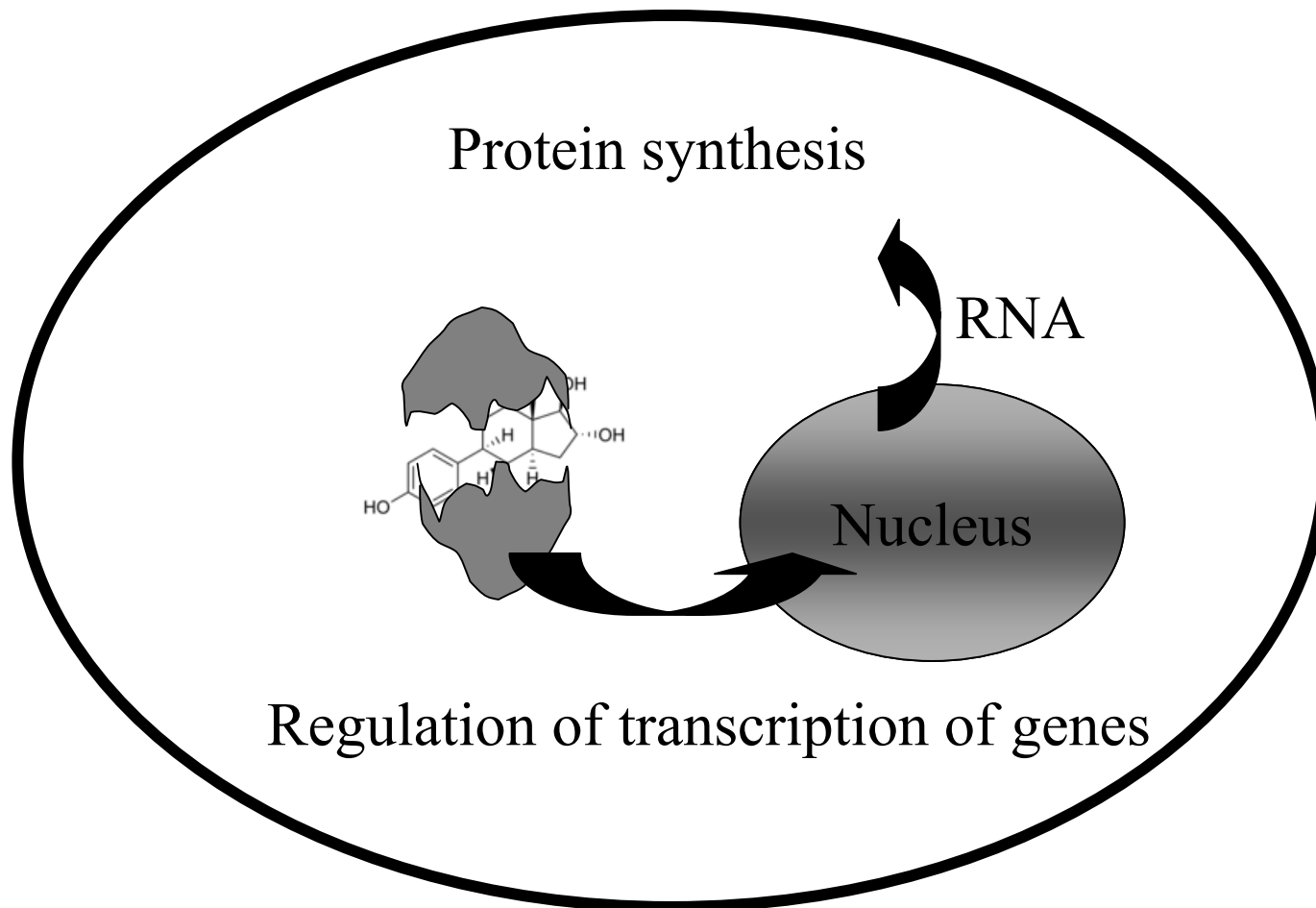


# Receptory

## *Nitrobuněčné*

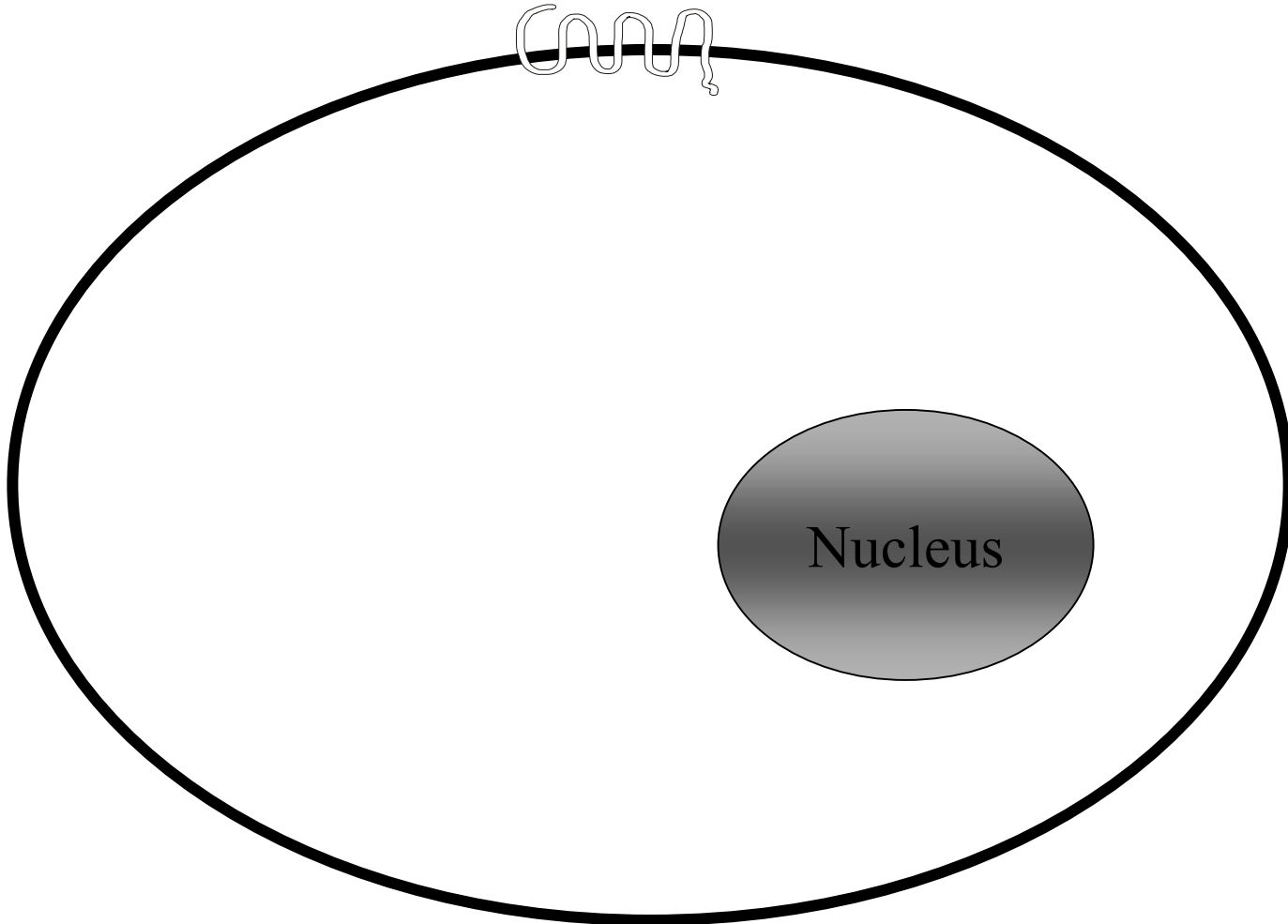


# Receptory *Nitrobuněčné*



Receptory

*Na povrchu buňky:*



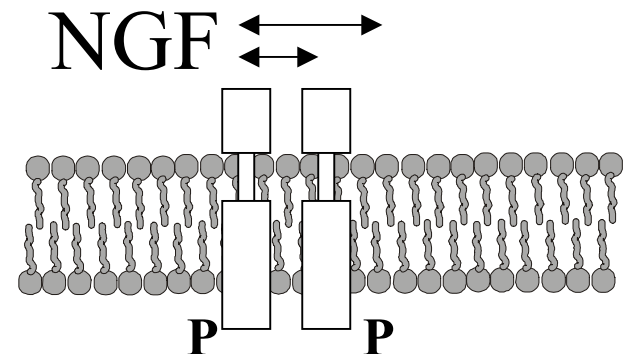
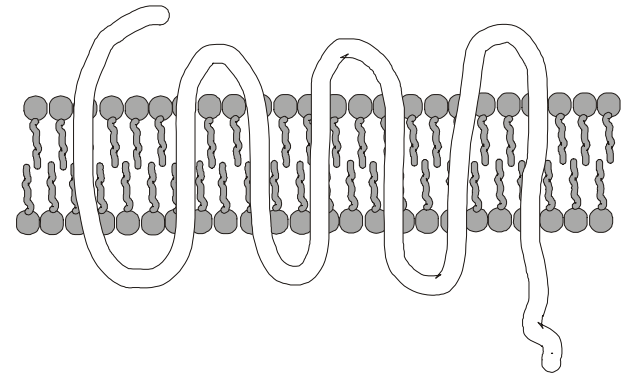
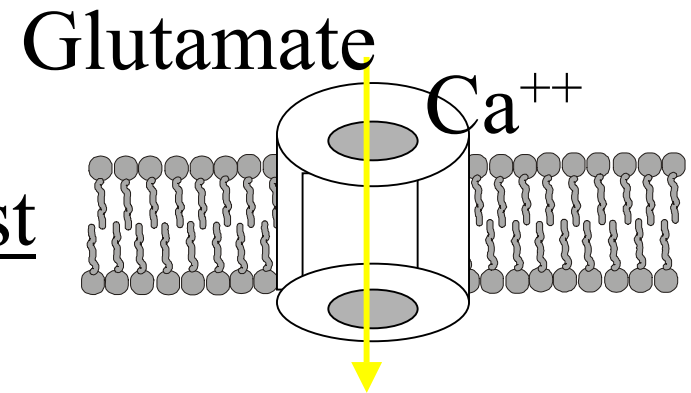
# Receptory

*Na povrchu buňky:*

-receptory regulující propustnost  
iontových kanálů

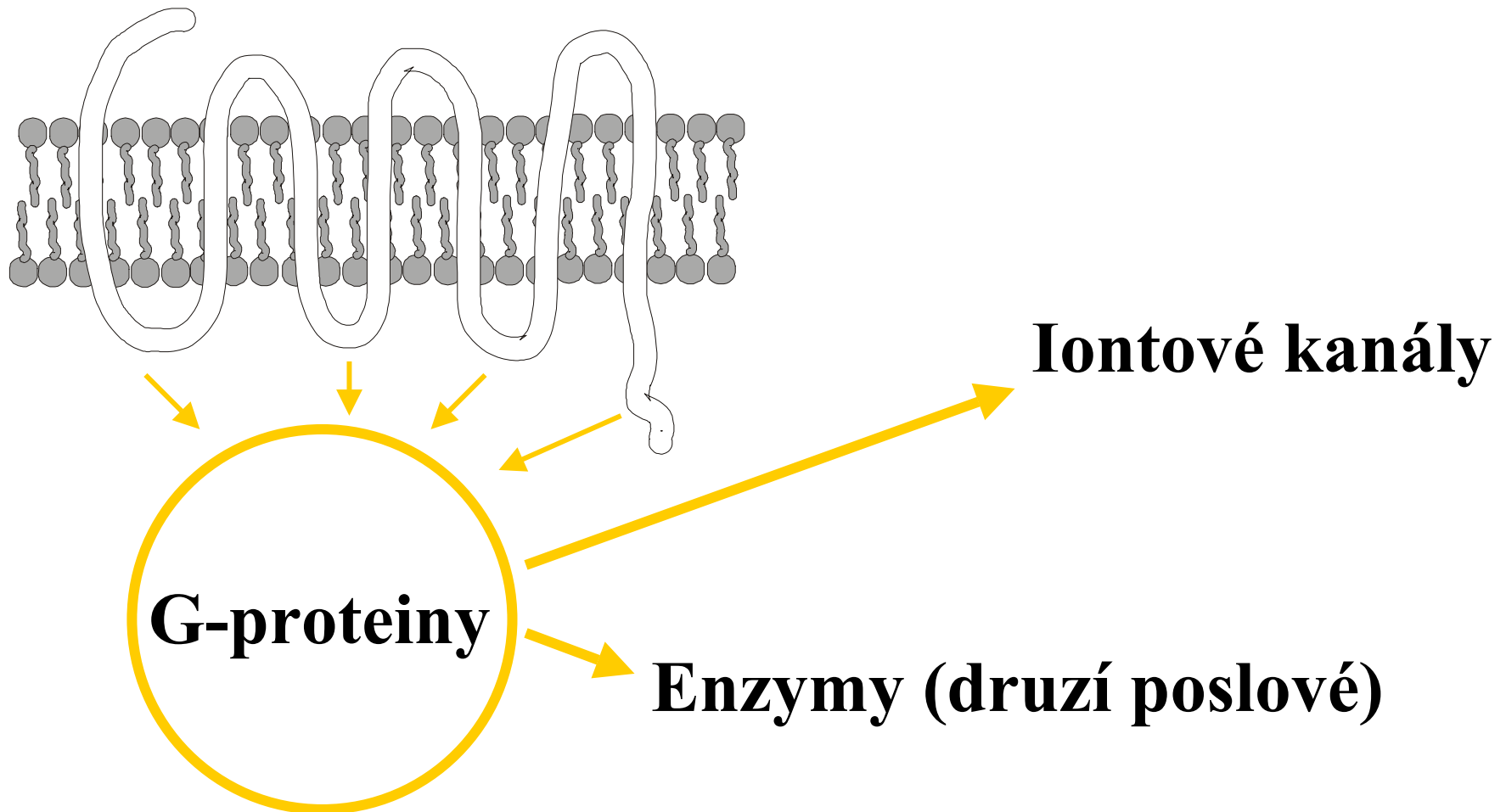
-receptory spřažené s G-  
proteiny

-receptory s enzymatickou  
aktivitou

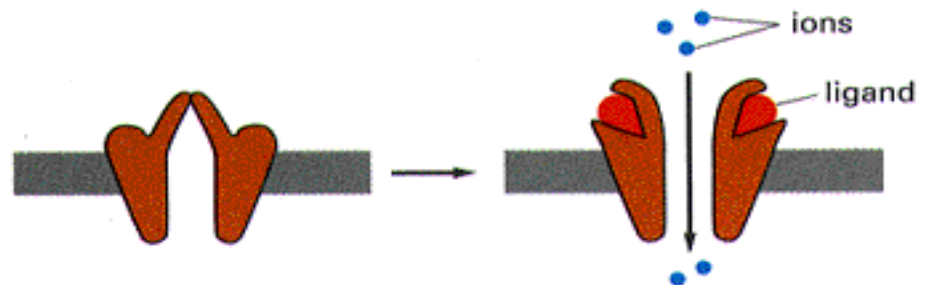


# Receptory spřažené s G-proteiny

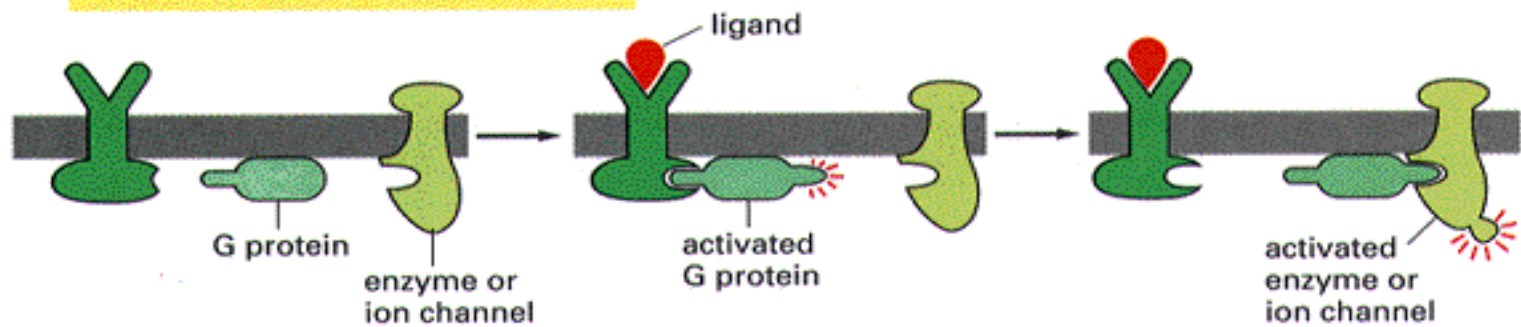
**GPCR=G-Protein Coupled Receptors**



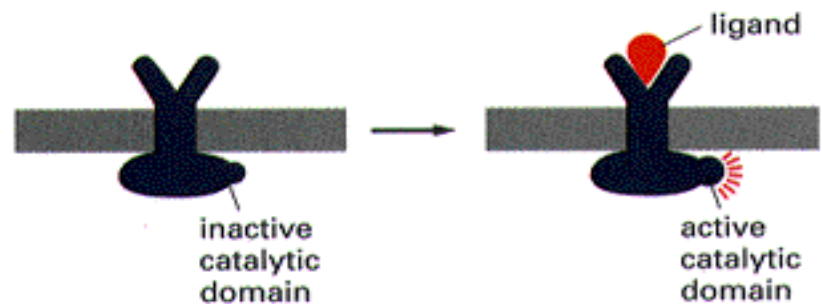
(A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTOR



(B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTOR



(C) ENZYME-LINKED RECEPTOR





# Receptory musí ROZPOZNAT A PŘEDAT

- Receptory musí **SPECIFICKY** rozpoznat **STRUKTURU** ligandu (hormon, neurotransmitter, lék)
- Receptory jsou **saturovatelné** a mají **definitivní počet vázících míst**
- Receptory musí mít **vysokou afinitu** pro daný ligand
- Po navázání ligandu na receptor musí následovat **bezprostřední chemická reakce**

# Receptory musí ROZPOZNAT A PŘEDAT

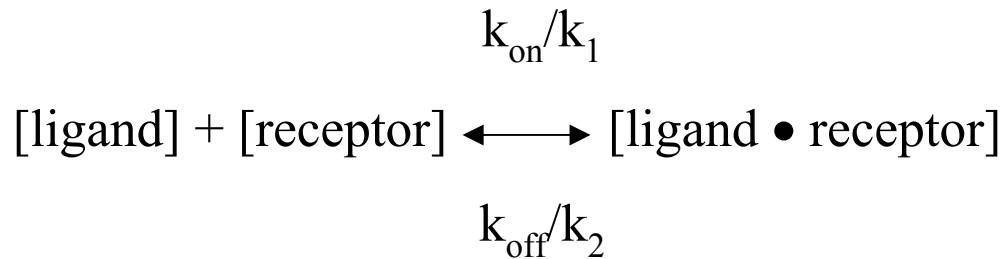
- Receptory musí **SPECIFICKY** rozpoznat **STRUKTURU** ligandu (hormon, neurotransmitter, lék)
- Receptory jsou **saturovatelné** a mají **definitivní počet vázících míst**
- Receptory musí mít **vysokou afinitu** pro daný ligand
- Po navázání ligandu na receptor musí následovat **bezprostřední chemická reakce**  
**POZOR**, neznamená to okamžité vyléčení. Antidepresiva mají klinický nástup **zpožděný o týdny!**

# Receptory

Receptor musí mít takovou konformaci, která umožňuje rozpoznání a vazbu ligandu a tato vazba musí být

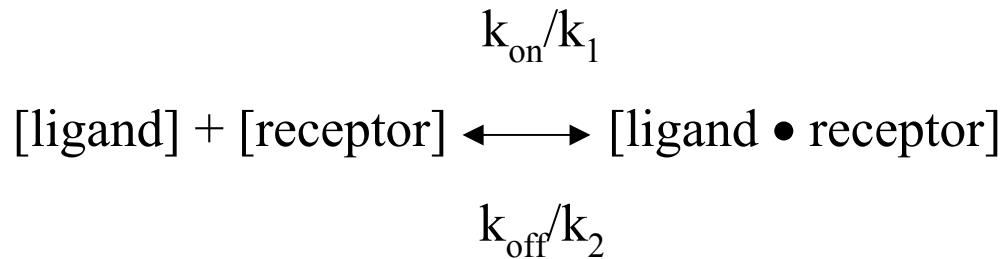
- **Saturovatelná**
- **Reversibilní** – vazba je nekovalentní (vodíkové můstky, van der Waalsovy síly)
- **Stereoselektivní** – receptory rozpoznají optické
- **Specifická vzhledem k ligandu**
- **Tkáňově specifická**

## *Trocha matematiky...*



- $k_{\text{on}}$  = počet asociací (vazeb) v čase (**Asociační konstanta**) =  $[\text{ligand}]$
- $[\text{receptor}] k_{\text{on}} = \text{M}^{-1} \text{ min}^{-1}$
- $k_{\text{off}}$  = počet disociací (rozvolnění) v čase (**Disociační konstanta**) =  $[\text{ligand} \bullet \text{receptor}] k_{\text{off}} = \text{min}^{-1}$
- Interakce je **reversibilní**.
- *Formace*  $[\text{L}] + [\text{R}]$  nebo rozpad  $[\text{LR}]$  závisí pouze na počtu receptorů, koncentraci ligandu a konstantách  $k_{\text{on}}$  a  $k_{\text{off}}$ .

## *Trocha matematiky...*



Při dosažení rovnováhy (ekvilibria) se odpovídá poměr asociovaných komplexů poměru disociovaných, takže platí

$$[\text{L}] \bullet [\text{R}] k_{\text{on}} = [\text{LR}] k_{\text{off}}$$

Tento poměr se dá vyjádřit pomocí Klidové dissociační konstanty  $K_D$

$$K_D = k_2/k_1 = \frac{[\text{L}][\text{R}]}{[\text{LR}]}$$

(equilibrium dissociation constant or  $K_D$ .)

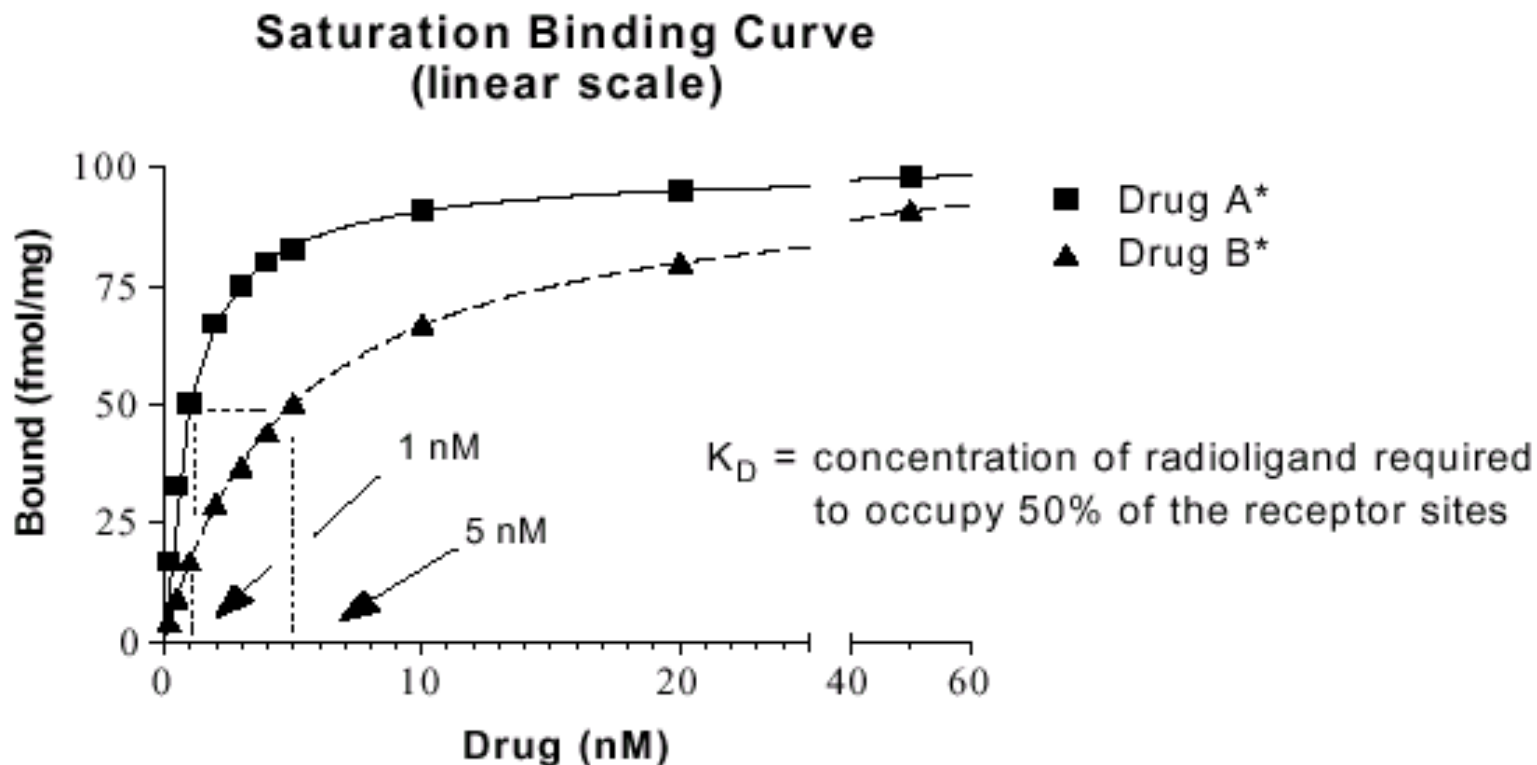
**$K_D$  se vyjadřuje v molárních jednotkách (mol/l) a přímo vyjadřuje afinitu léku k receptoru.**

*V laboratoři...*

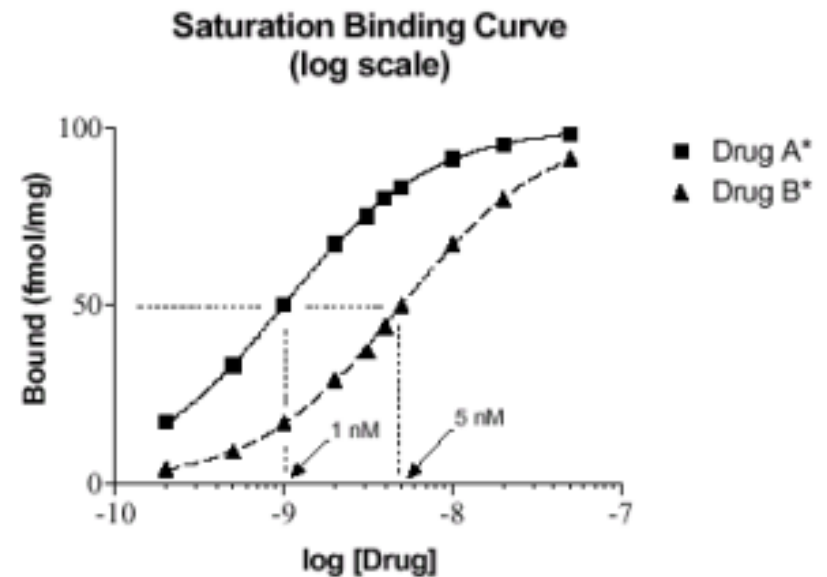
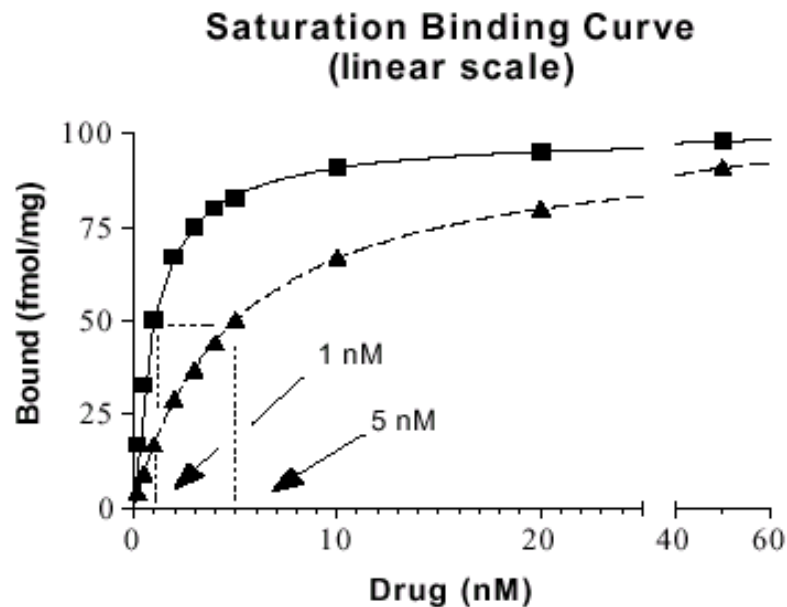
- Methody pro popsání interakce mezi receptory a ligandy:
  - Koncentrační křivka značeného ligandu

## *V laboratorii...* přímá koncentrace značeného ligandu

- Pomocí radioaktivně značených farmak můžeme přímo měřit počet, nebo densitu receptorů v komplexu LR
- Ligand je označen izotopem ( $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  or  $^3\text{H}$ ).
- Saturační křivka popisuje afinitu ligandu k receptoru a poskytuje informaci o selektivitě a densitě receptoru



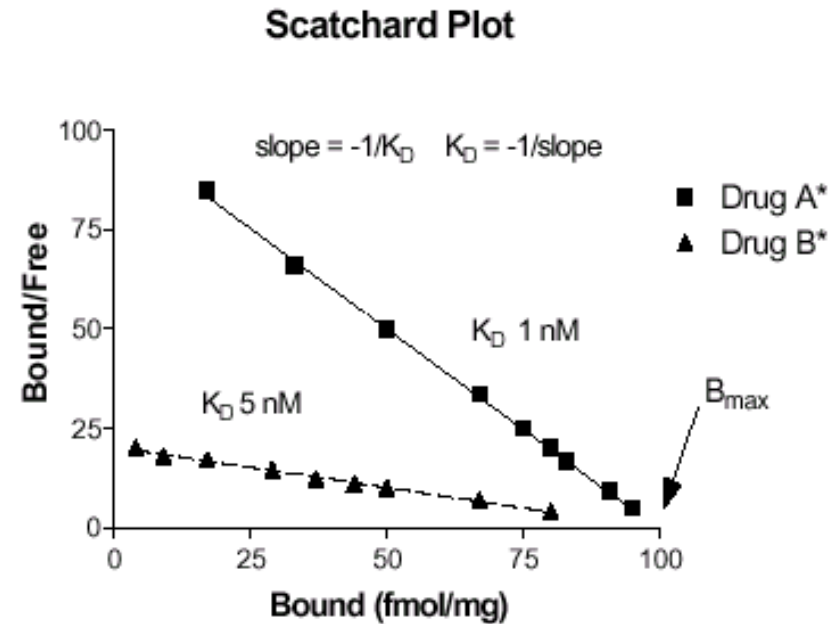
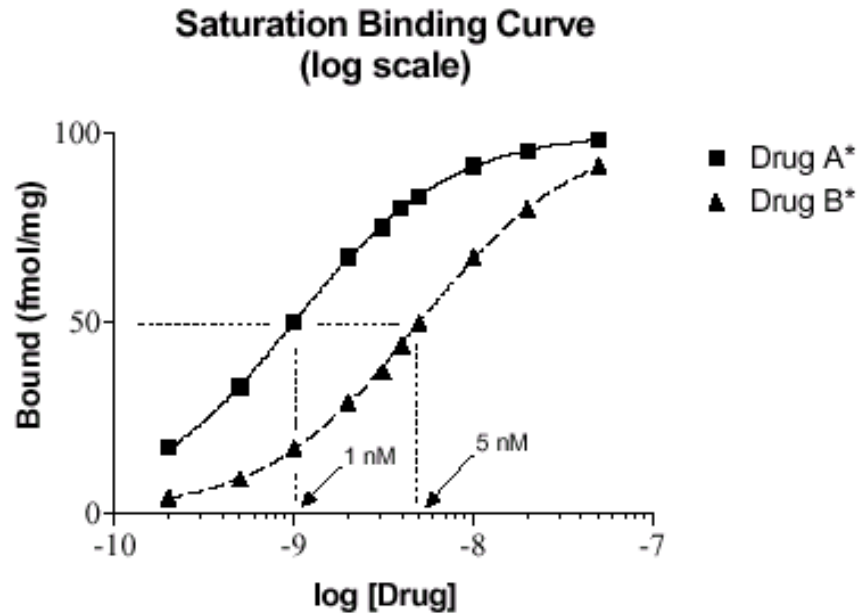
## *V laboratorii...* přímá koncentrace značeného ligandu



- **Množství navázané látky je přímo úměrné**
  - počtu receptorů
  - koncentraci ligandu
  - afinitě ligandu k receptoru



## *V laboratoři...* přímá koncentrace značeného ligandu



$$\text{Bound} = \frac{B_{\max} \times [\text{Radioligand}]}{K_D + [\text{Radioligand}]}$$

- Y-poměr mezi navázaným a volným ligandem (celková navázaná radioaktivita)
- X-navázaná radioaktivita vztažená k množství proteinu (pmol/mg proteinu)

*V laboratorii...*

- Methody pro popsání interakce mezi receptory a ligandy:
  - Koncentrační křivka značeného ligandu
  - Koncentrační křivka kompetitoru (neznačeného radioaktivně)

## *V laboratoři...*

- Metody pro popsání interakce mezi receptory a ligandy:

- Koncentrační křivka značeného ligandu

- Koncentrační křivka kompetitoru (neznačeného radioaktivně)

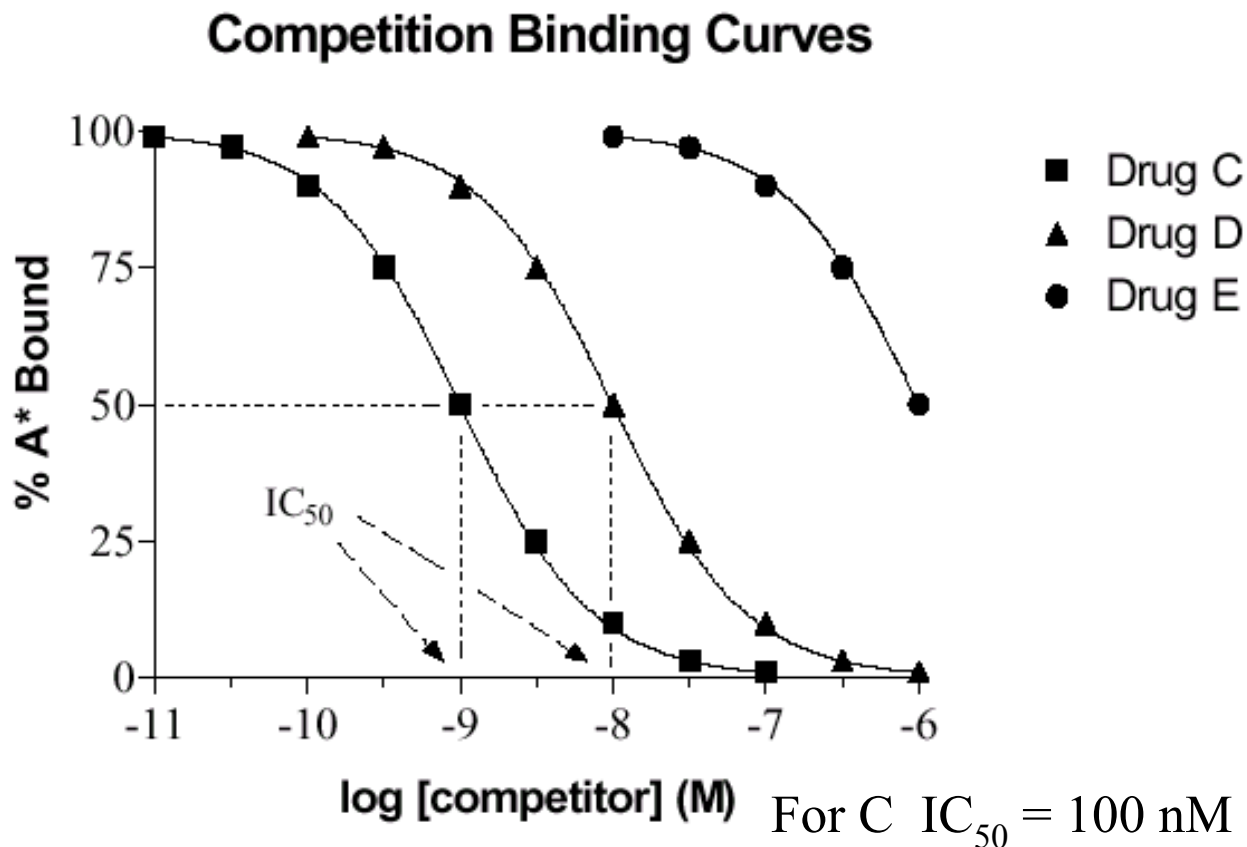
Přítomnost radioaktivně značeného a neznačeného ligandu kteří soutěží o stejné vazebné místo na receptoru má za následek vytěsnění značeného ligandu z reakce. Zvyšující koncentrace neznačeného ligandu pak vyústí v snížení navázané radioaktivity na receptory

*V laboratoři...*

- Metody pro popsání interakce mezi receptory a ligandy:
  - Koncentrační křivka značeného ligandu
  - Koncentrační křivka kompetitoru (neznačeného radioaktivně)

Koncentrace neznačeného ligandu, při které vyváže 50% radioaktivně značeného ligandu z vazby na receptor se označuje  $IC_{50}$

*V laboratoři...*



Koncentrace neznačeného ligandu, při které vyváže 50% radioaktivně značeného ligandu z vazby na receptor se označuje IC<sub>50</sub>

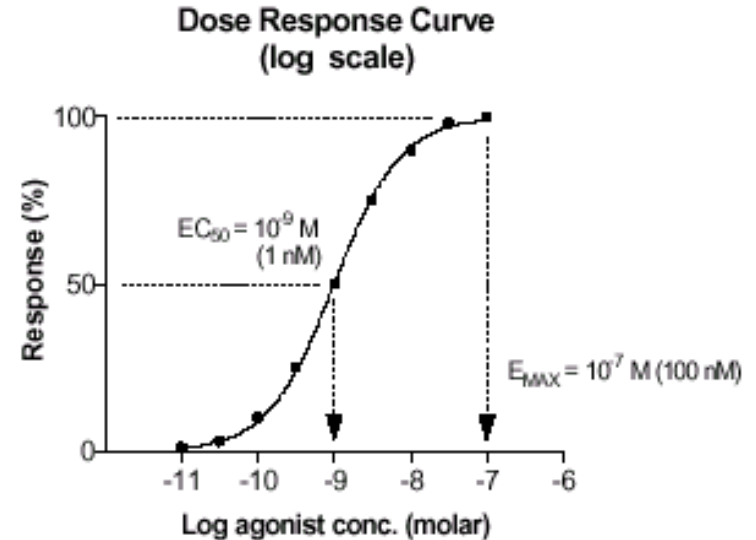
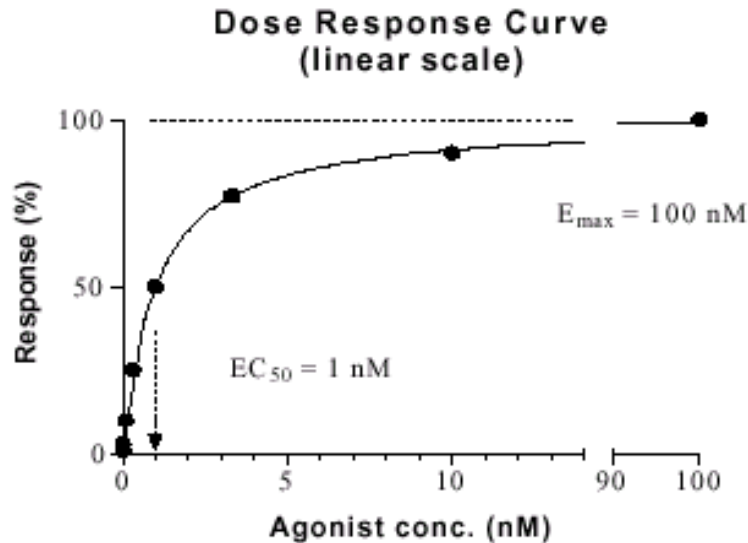
## *V laboratoři...funkční studie*

### *DOSE-RESPONSE EXPERIMENTS*

- Měřením funkční odpovědi na aplikaci léku je možné nepřímo popsat vazebné vlastnosti páru receptor-ligand
- *Funkční odpověď nemusí přímo odpovídat saturaci obsazení receptoru ligandem*

# *V laboratoři...funkční studie*

## *DOSE-RESPONSE EXPERIMENTS*



Co je funkční odpověď?

- tvorba druhých posílů
- hladina nitrobuněčného  $\text{Ca}^{++}$
- vodivost kanálu
- fosforylace specifického proteinu

...

# Ligandy

Dělení podle dvou hledisek:

Co se po navázání na receptor stane, jaký je jejich účinek

Kde se váží (na kterou část receptoru)



# Ligandy

Co se po navázání na receptor stane, jaký je jejich účinek

AGONISTÉ

ANTAGONISTÉ

INVERZNÍ AGONISTÉ

# Ligandy

Co se po navázání na receptor stane, jaký je jejich účinek

AGONISTÉ *PLNOHODNOTNÍ (FULL AGONISTS)*

*PARCIÁLNÍ (PARTIAL AGONISTS)*

ANTAGONISTÉ

INVERZNÍ AGONISTÉ

# Ligandy

AGONISTÉ

*PLNOHODNOTNÍ (FULL AGONISTS)*

*PARCIÁLNÍ (PARTIAL AGONISTS)*

Plnohodnotný agonista vyvolá maximální odpověď nebo jí blízko

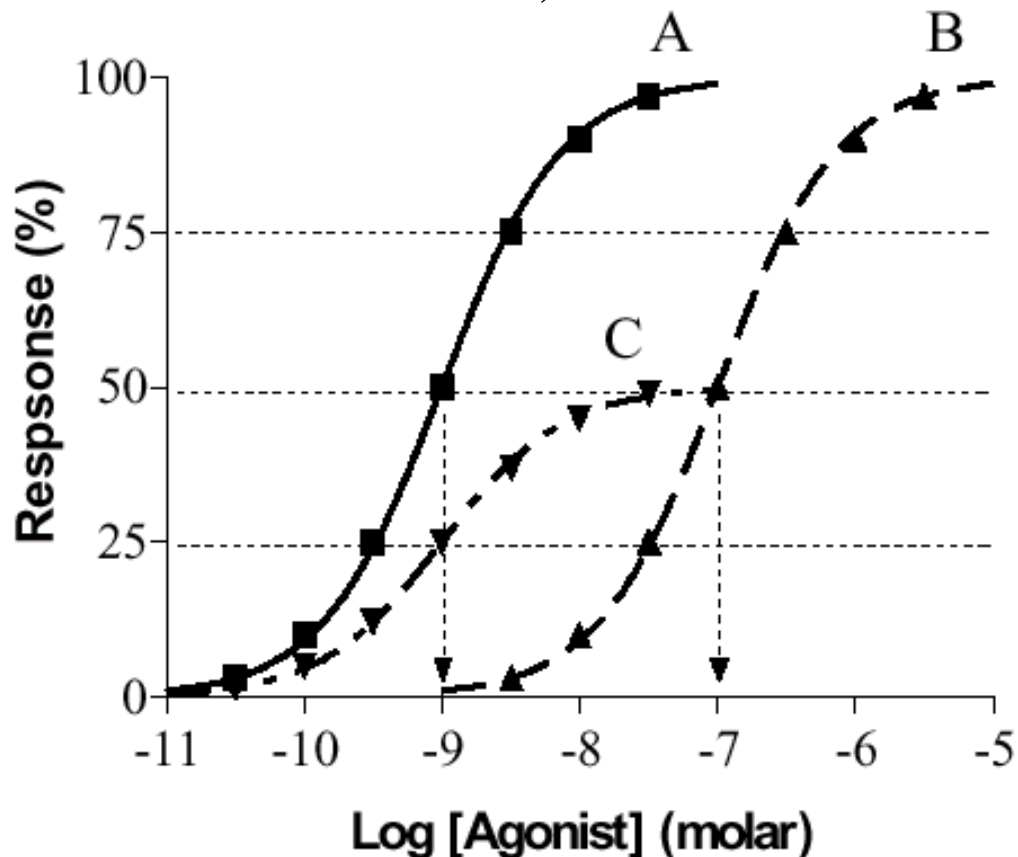
Parciální agonista i v saturované koncentraci vyvolá pouze  
částečnou odpověď

# Ligandy

AGONISTÉ

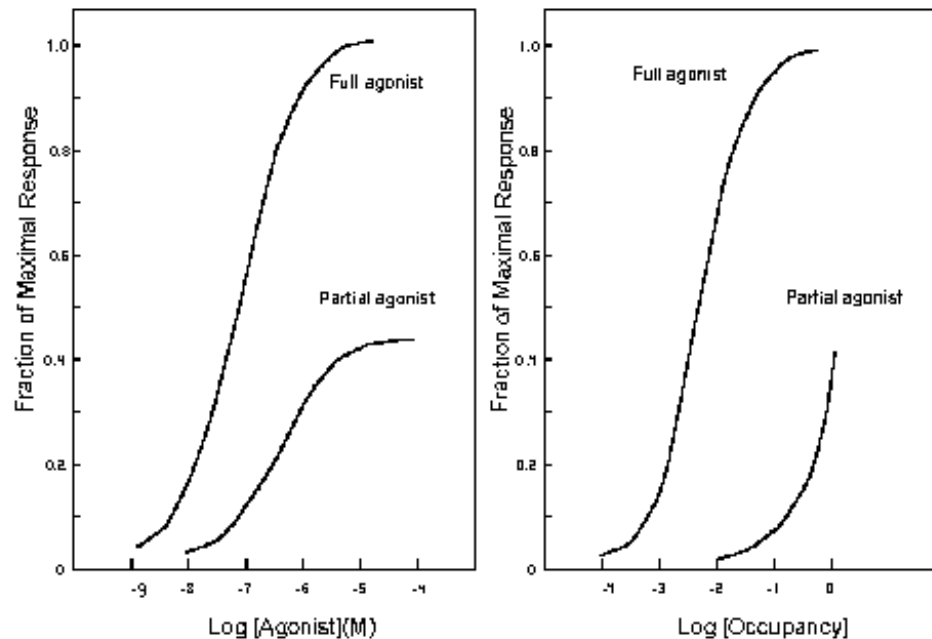
*PLNOHODNOTNÍ (FULL AGONISTS)*

*PARCIÁLNÍ (PARTIAL AGONISTS)*



# Ligands

## AGONISTÉ



### **•Methadon je ve srovnání s heroinem parciální agonista**

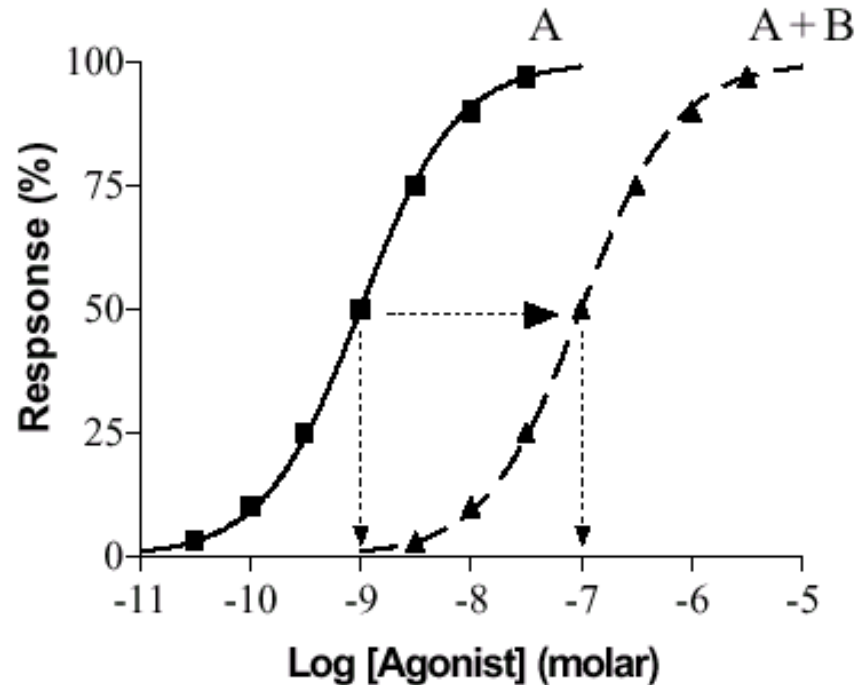
Nahrazení heroinu methadonem vede k minimalizaci účinku heroinu, neboť receptory jsou okupovány methadonem, který však nevyvolá stejně silnou odpověď

# Ligands

## ANTAGONISTÉ

Jejich vazba na receptor nevyvolá sama o sobě odpověď

Kompetitivní antagonisté blokují účinek agonistů tím, že soutěží o stejné vazebné místo



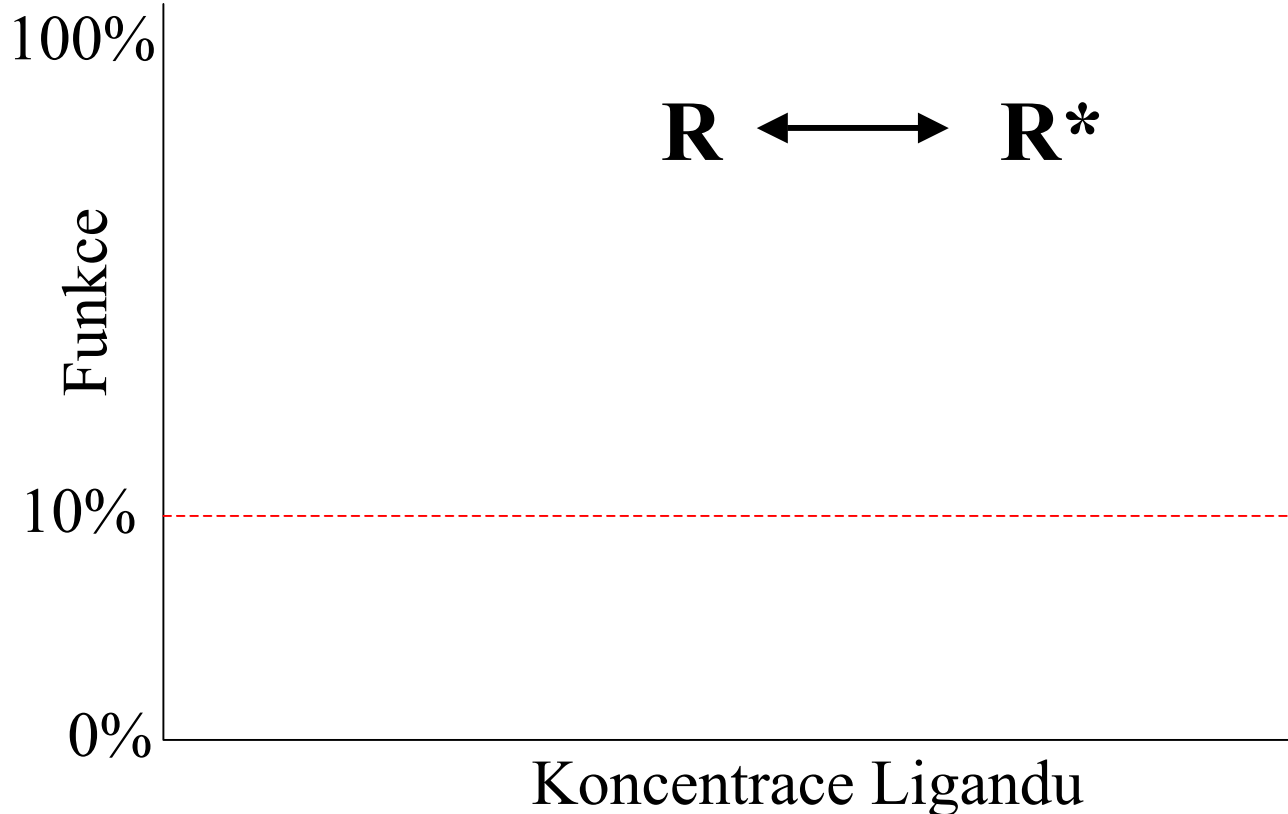
# Ligandy

## -INVERSNÍ AGONISTÉ

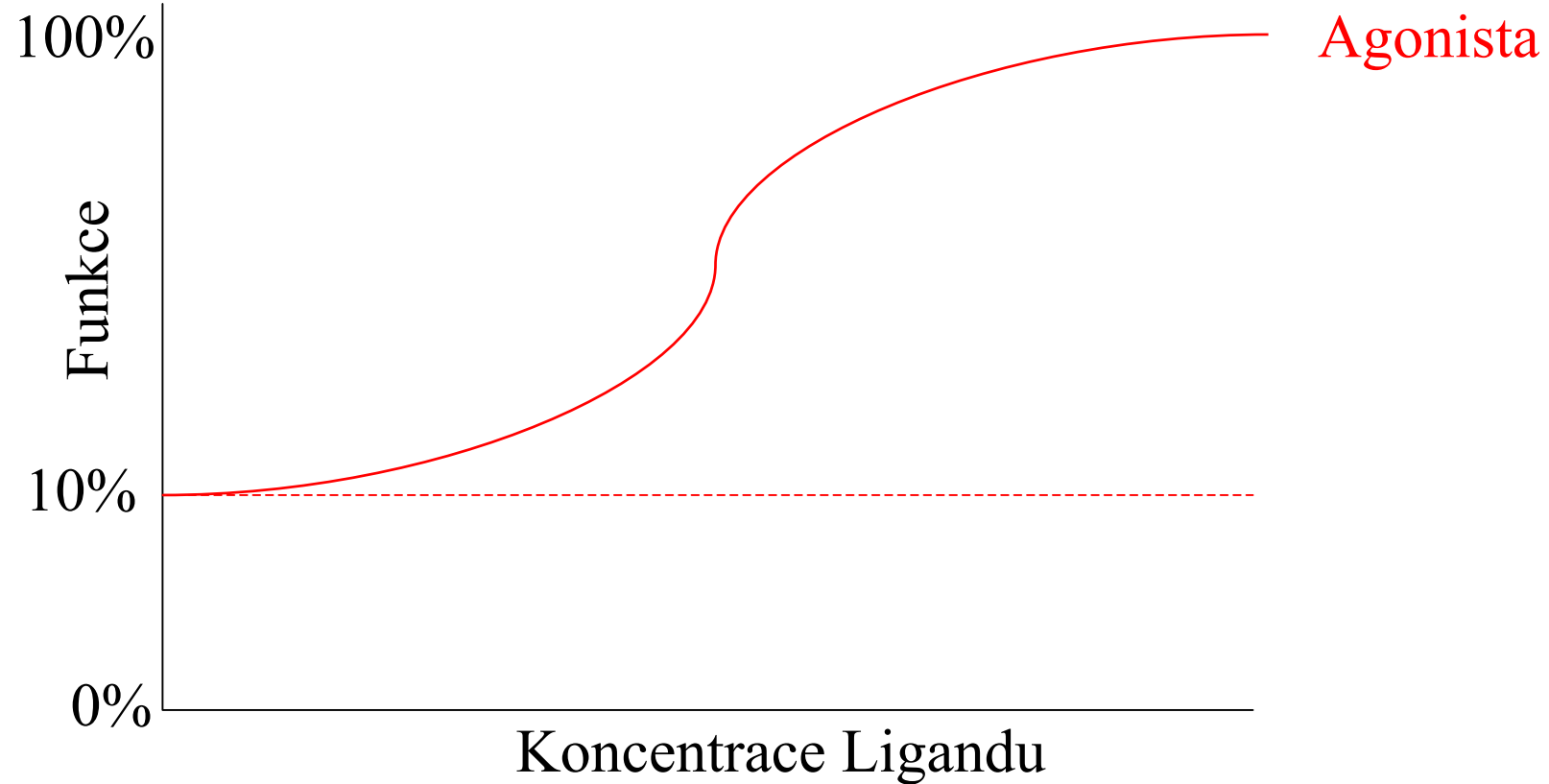
Receptory nejsou auta. Nedají se úplně vypnout.

I bez přítomnosti agonistů je část populace receptorů v aktivním stavu

Tento stav se nazývá klidová aktivita (BASAL ACTIVITY)

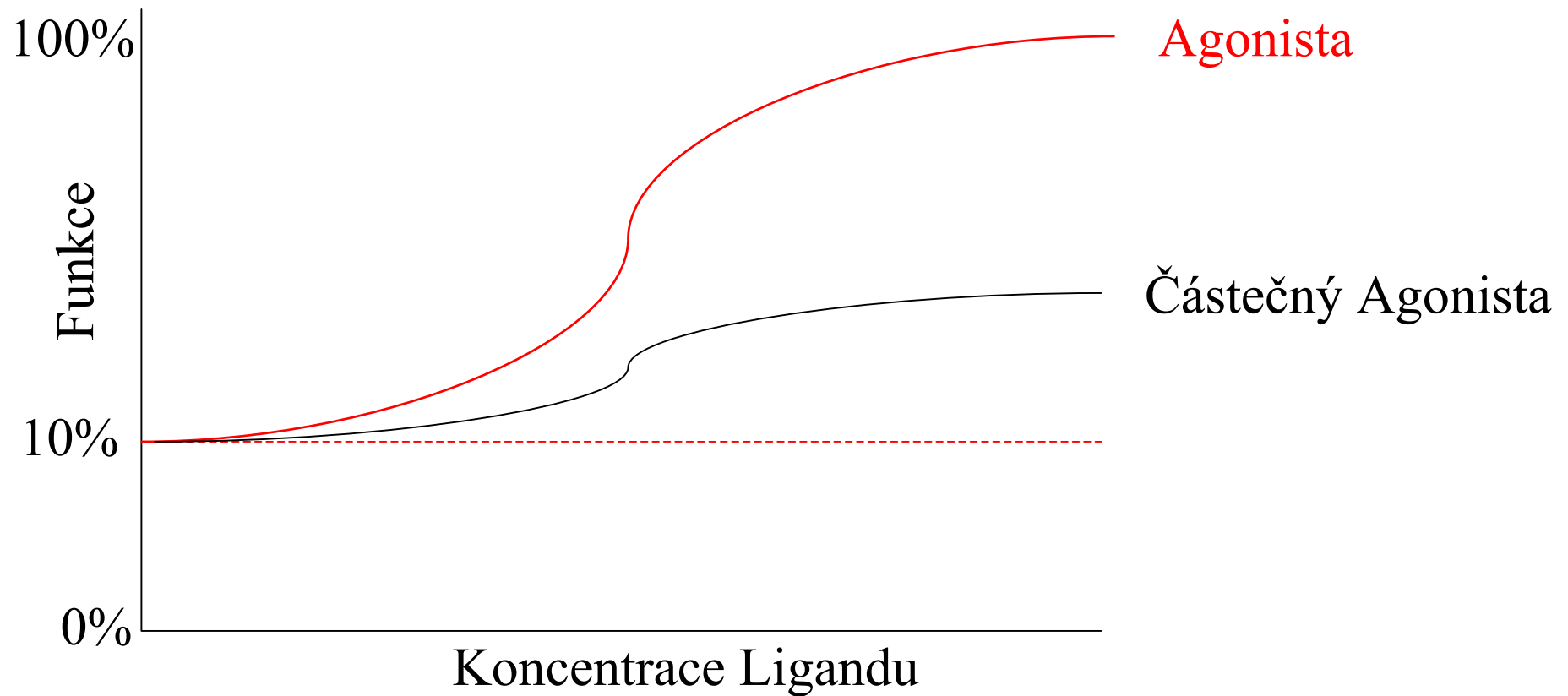


# Ligandy

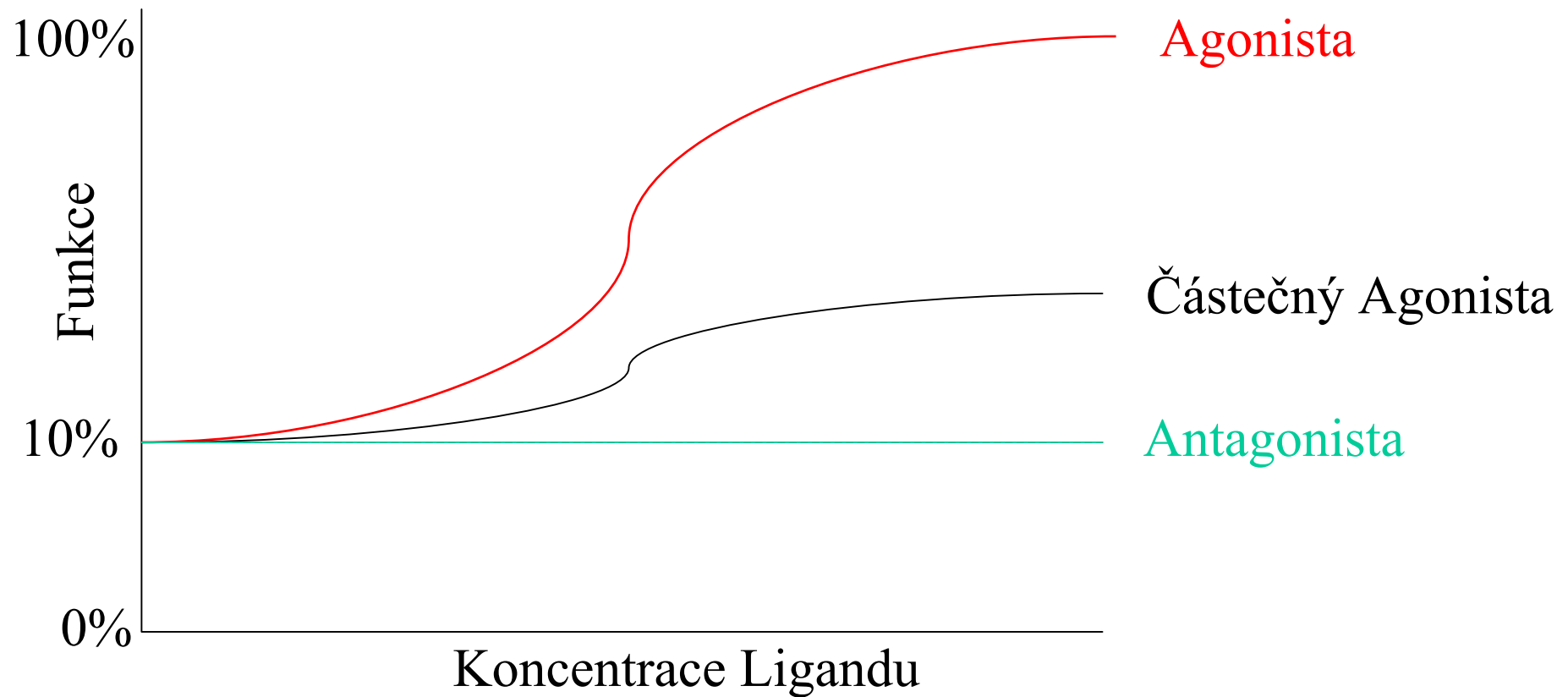




# Ligands



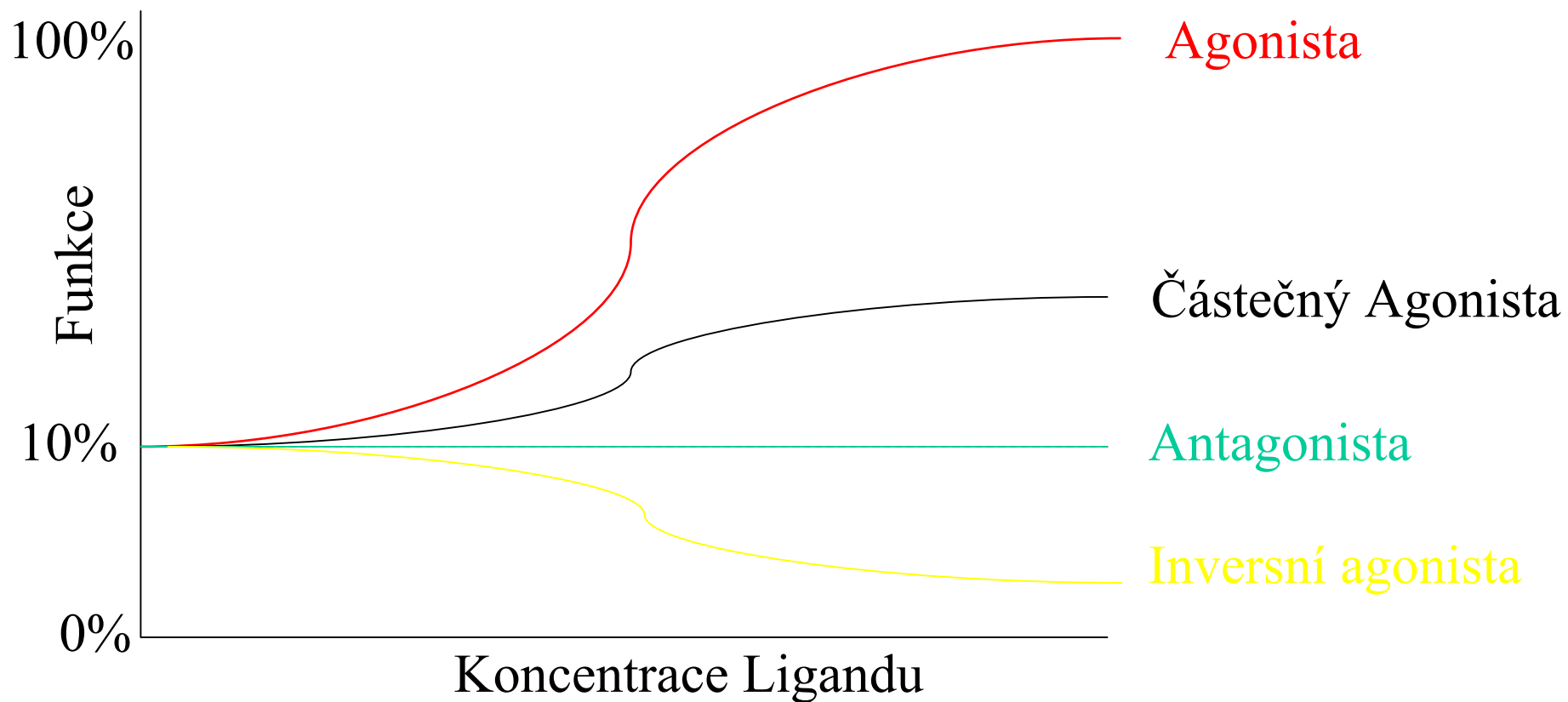
# Ligands



# Ligandy

## -INVERSNÍ AGONISTÉ

snižují bazální aktivitu, ale i aktivitu indukovanou agonisty



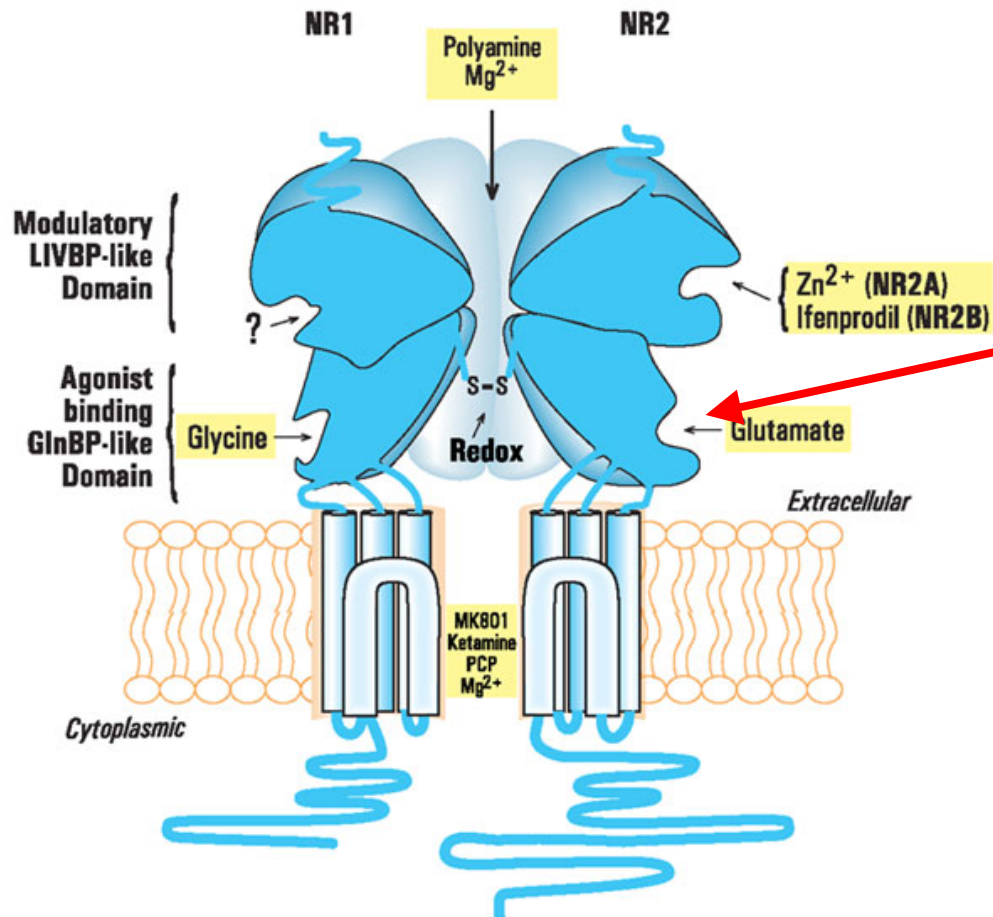
# Ligands

DO KTERÉ ČÁSTI RECEPTORU SE VÁŽÍ

KOMPETITIVNÍ

NEKOMPETITIVNÍ , ALLOSTERICKÉ

# Ligandy



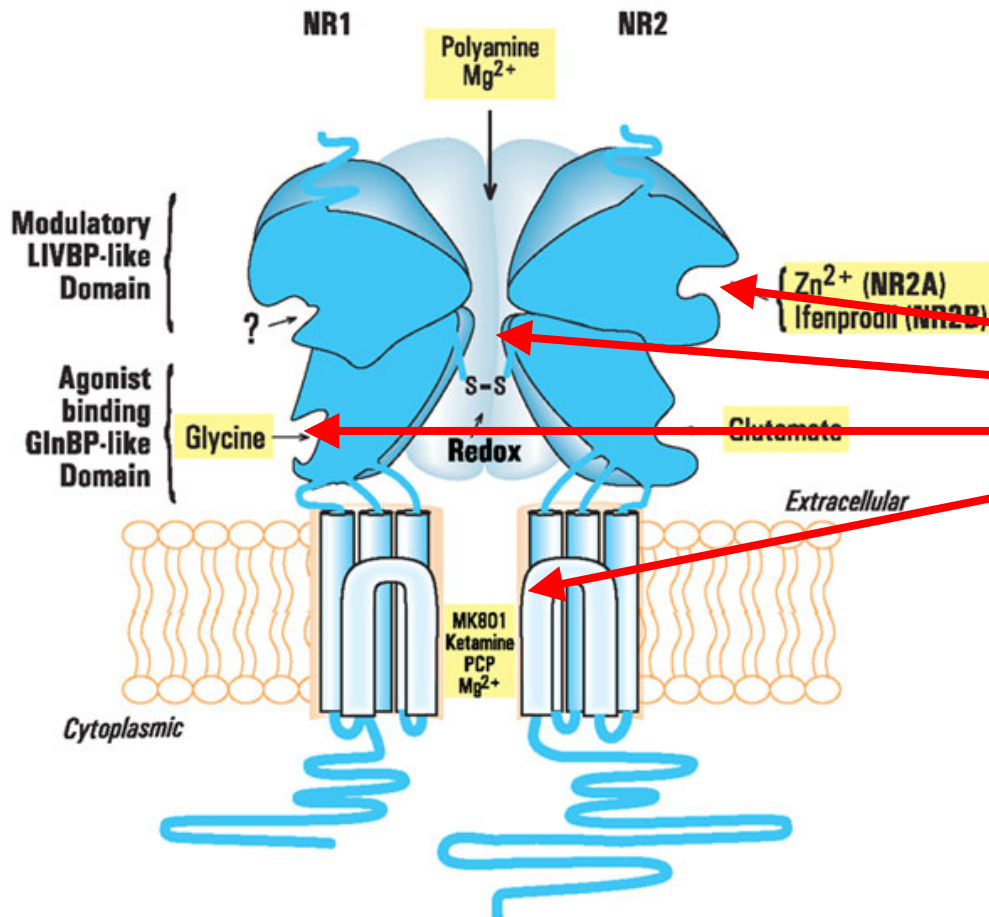
NMDA Receptor

COMPETITIVNÍ  
LIGANDY

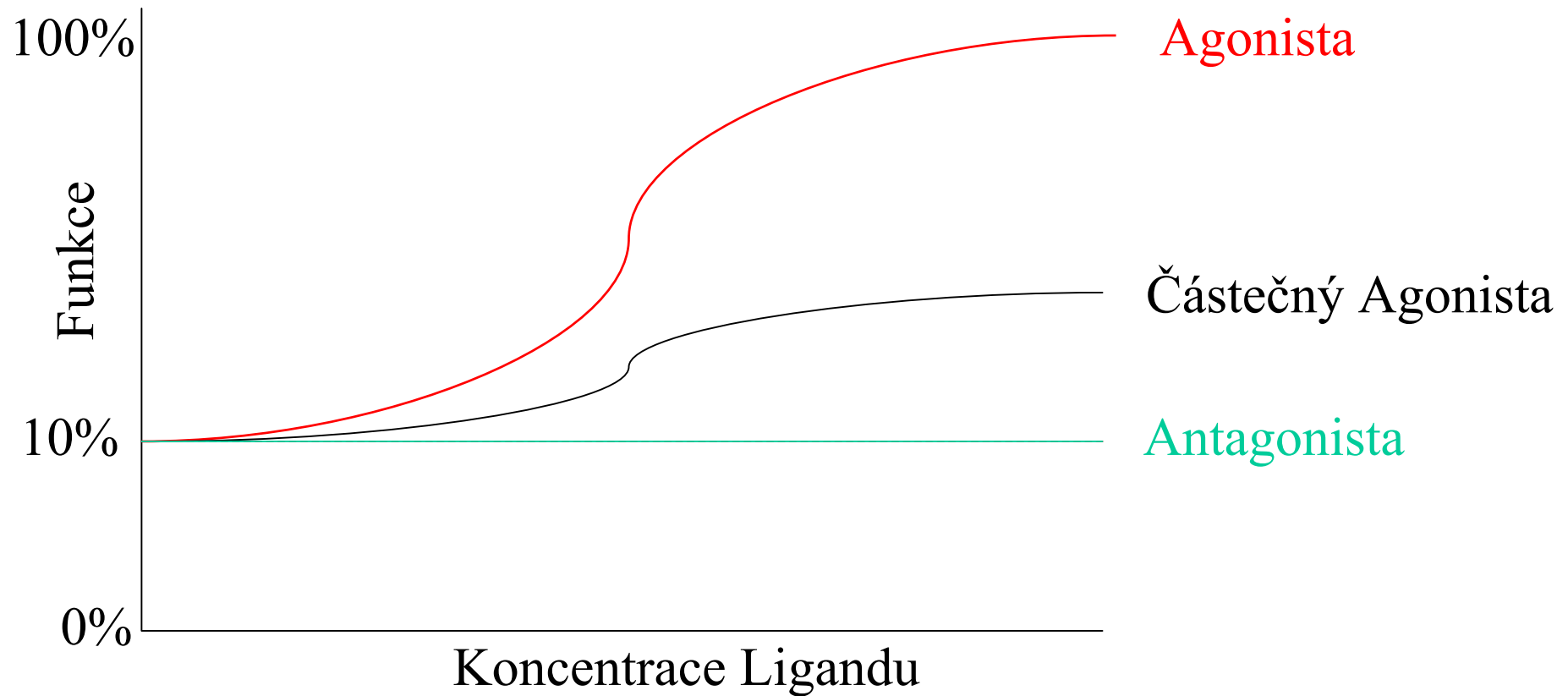
# Ligandy

## NMDA type of Gutamate Receptor

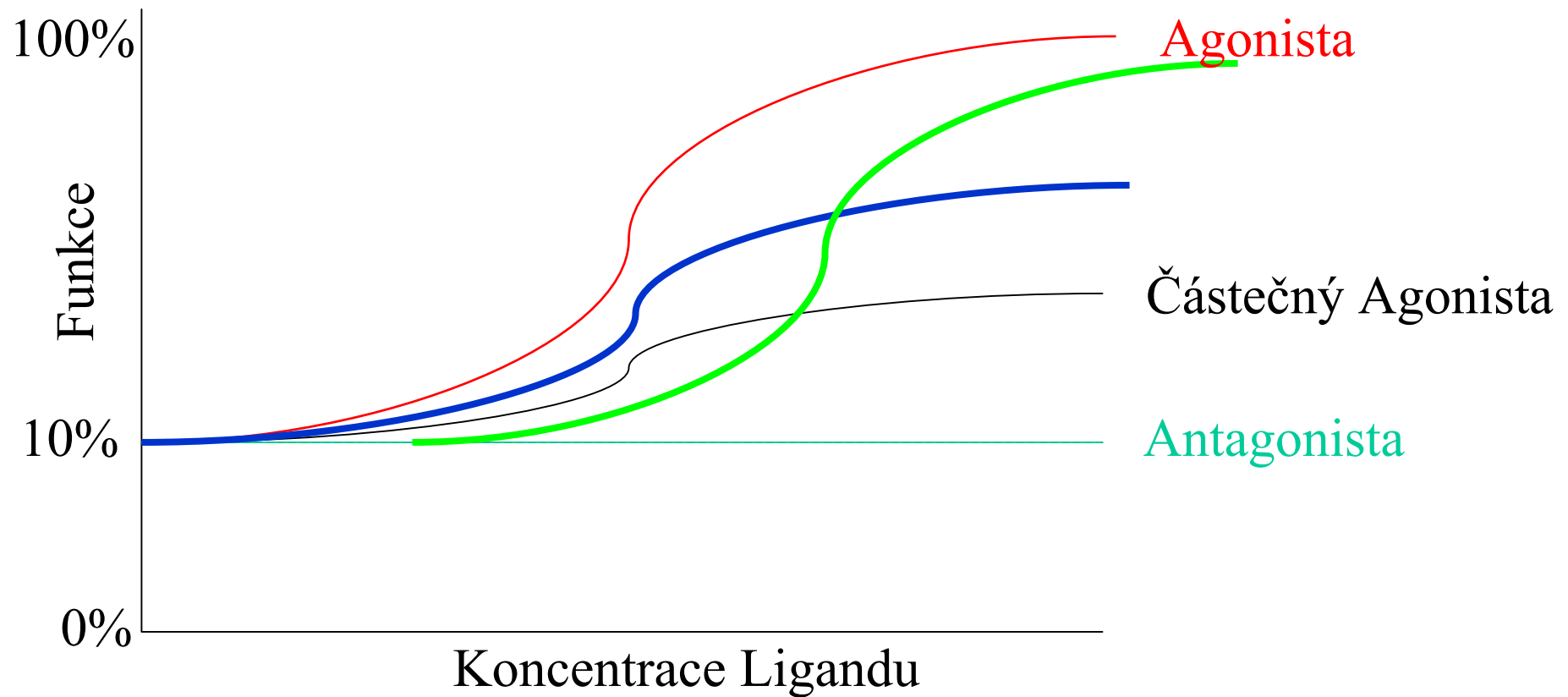
# NEKOMPETITIVNÍ (ALLOSTERICÉ) LIGANDY



# Ligandy



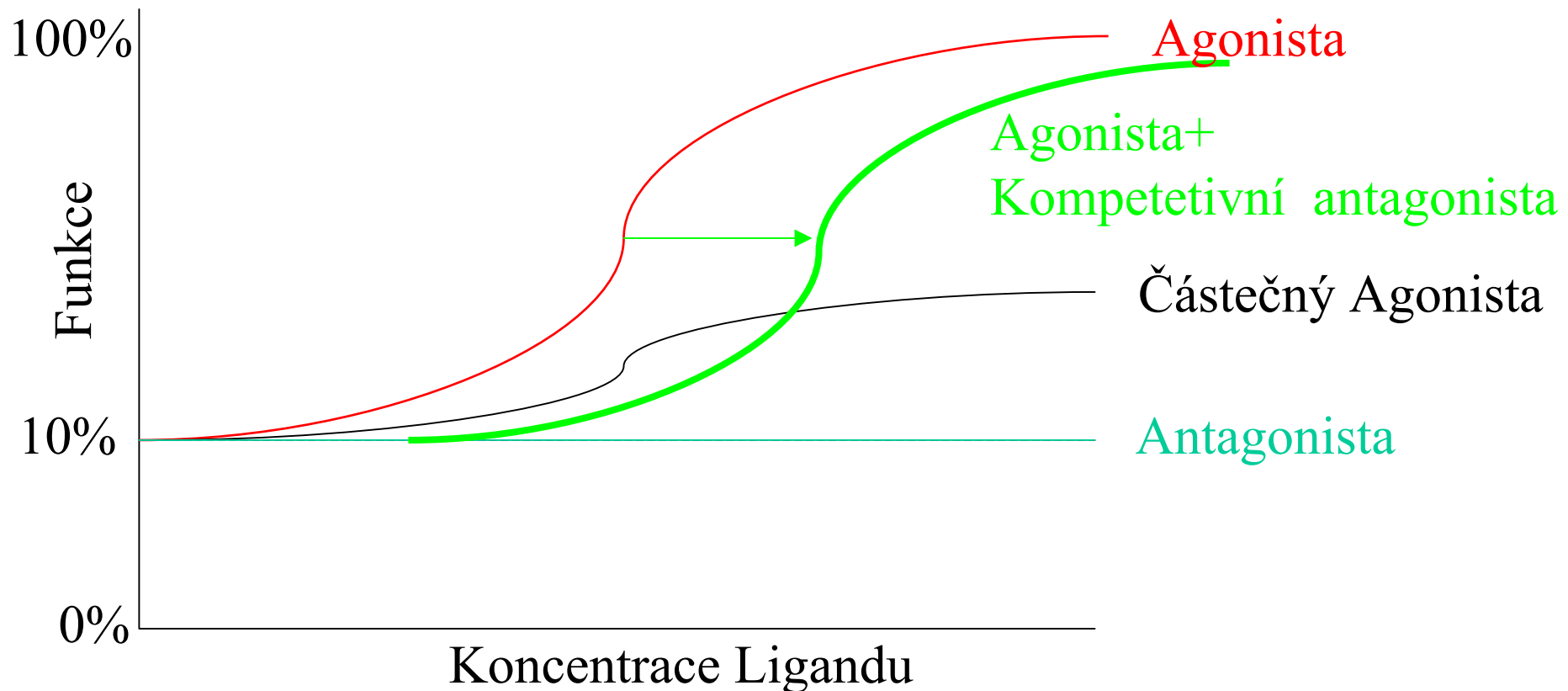
# Ligandy





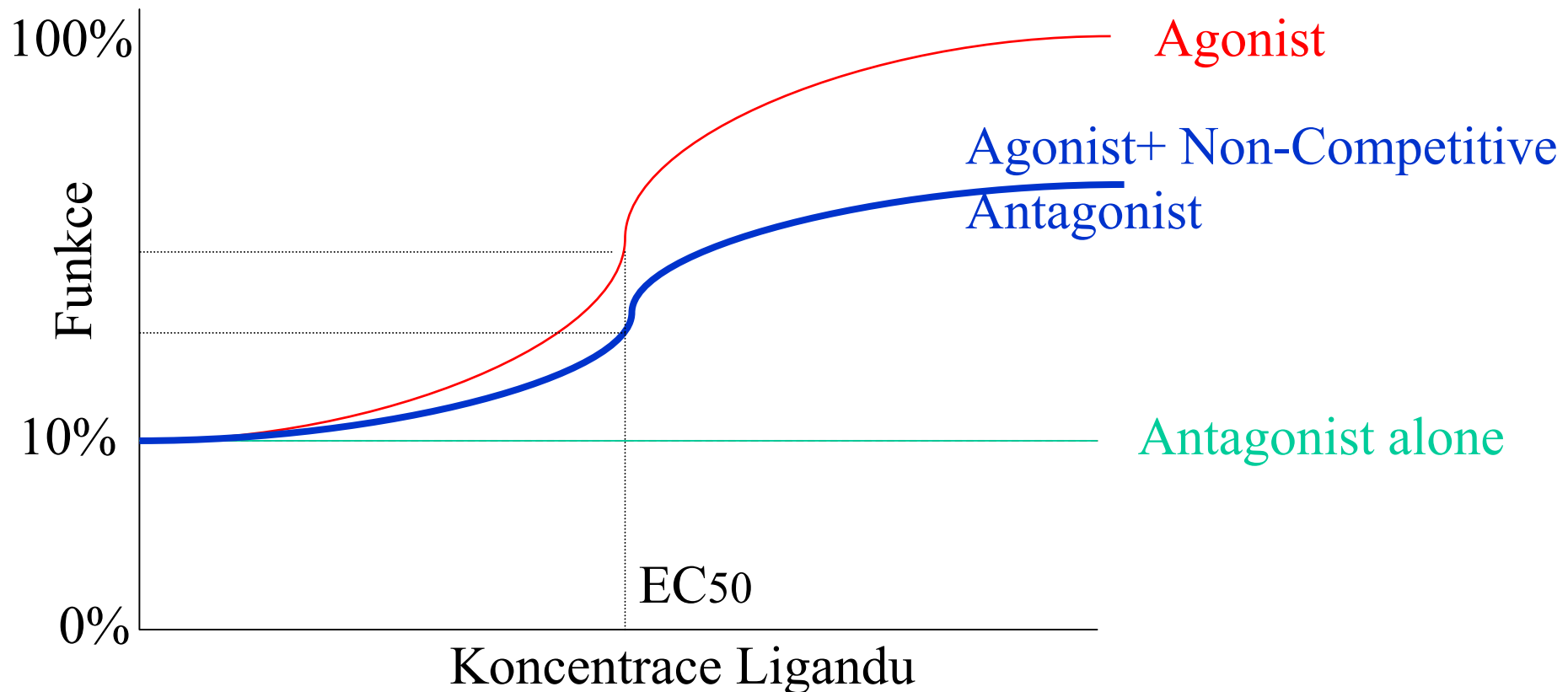
# Ligands

*V přítomnosti kompetitivního antagonisty se posouvá křivka závislosti funkční odpovědi na koncentraci agonisty doprava (shift to the right)*



# Ligands

*Nekompetitivní antagonistista sníží maximální funkční odpověď agonisty, ale  $EC_{50}$  (effective concentration 50% max. ) se nemění*



# Ligandy

Většina ligandů se váže reversibilně.

Někteří antagonisté se mohou vázat irreversibilně.  
Výsledkem takové vazby je snížení počtu receptorů.  
Buňka musí vytvořit nové proteiny